Über Oxychinoline

und das

Verhalten derselben im tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Carl Brahm

aus Wiesbaden.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Rostock

Carl Hinstorffs Buchdruckerei

1901.

Ref.: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0069

Einleitung.

Schon zu einer Zeit, in der die Konstitution der Chinaalkaloide so gut wie unbekannt war, ist das Chinin als ein Oxyderivat des Cinchonins betrachtet worden. Cinchonin liefert bei der Oxydation mit Chromsäure Cinchoninsäure, das ist eine Chinolinmonocarbonsäure. Chinin liefert bei der Oxydation eine andere, Chininsäure genannte, Verbindung. Letztere hat sich als Methoxychinolincarbonsäure herausgestellt. Dieses ist auch von Buttlerow und Wischnegradsky[1] durch Untersuchung der basischen Spaltungsprodukte von Chinin und Cinchonin bewiesen worden, wie sie beim Erhitzen der Alkaloide mit Ätzkali entstehen. Auch Gerhardt war schon 1842 beim Schmelzen von Chinin mit Kalihydrat zu einer sauerstoffhaltigen Stickstoffbase von der Formel $C_{10}H_9NO$ gelangt. Es war hiermit der Beweis erbracht, dass die Chinaalkaloide in ihrem Molekül eine stickstoffhaltige Base, die später das Chinolin ergab, enthalten. In dem Chinin und den anderen wichtigeren Chinaalkaloide befindet sich soviel Wasser-

[1]) B. B. 1878 S. 1253; 1879 S. 2093.

stoff, dass die Chinolin- resp. Pyridinreste, die man in denselben anzunehmen gezwungen ist, nicht als solche sondern nur in hydrierter Form vorhanden sein konnten, welche Annahme zur Darstellung einer Reihe von Tetrahydroderivaten des Chinolins geführt hat. Man war eben von der Voraussetzung ausgegangen, dass dieser Atomcomplex der Träger der physiologischen Aktivität der Chinaalkaloide sei und fand auch, dass viele der so dargestellten Hydrochinolinderivate und namentlich einige der hydroxylierten Verbindungen und deren Äther dieselbe Fähigkeit besitzen, wie die natürlichen Basen. Es war dies die Eigenschaft, die fieberhaft erhöhte Temperatur des tierischen Körpers zur Norm zurückzuführen. Dieses Verhalten galt auch als Beweismittel für die Annahme, dass das Chininmolekül einen hydrierten Chinolinring enthalte. Aus der grossen Anzahl der synthetisch hergestellten hydrierten Chinoline will ich nur die wichtigsten herausgreifen. Ich nenne zuerst das Kairolin von W. Koenigs und Hoffmann, ein alkyliertes Tetrahydrochinolinsulfat, das Kairin von O. Fischer, das salzsaure Salz des Tetrahydro-äthylorthoxychinolins. Ferner hätte ich zu gedenken der Chinanisole, insbesondere der Paraverbindung, die unter dem Namen Thallin sich Eingang in die Therapie verschafft hat. Es ist dies das von Skraup dargestellte p. Methoxytetrahydrochinolin. Zu erwähnen wäre noch das Analgen, das Orthoäthoxyanamonobenzoylamidochinolin. Zuletzt führe ich noch das Chinosol an, ein in den letzten Jahren dargestelltes und angepriesenes Antiseptikum und Desinficiens.

Dasselbe stellt jedoch keine Hydroverbindung des Chinolins dar, sondern das Sulfat des o. Oxychinolins.

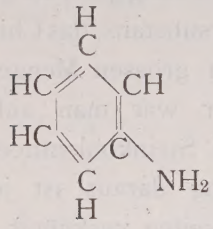
Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werde ich noch ausführlicher auf diesen Körper zurückkommen auf Grund von Versuchen, die ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Thierfelder im physiologischen Institut der Universität Berlin ausführte.

Die Kenntnis der zur Chinolinklasse gehörenden Verbindungen, vornehmlich auch die technische Darstellung und Verwertung wurde mächtig gefördert, nachdem es gelungen war, die Muttersubstanz, das Chinolin, durch eine glatte Synthese in grossen Mengen zugänglich zu machen. Früher war man auf das Vorkommen des Chinolins im Steinkohlentheer angewiesen. Die Reindarstellung daraus ist jedoch mit so erheblichen Schwierigkeiten verknüpft, dass der Theer als Quelle für die Chinolingewinnung garnicht in Betracht kommt. Unter allen synthetischen Methoden, die die Herstellung des Chinolins und seiner Derivate bezweckten, nimmt zweifellos die von Skraup aufgefundene die erste Stelle ein und zwar nicht allein in Bezug auf Ausbeuten sondern auch in Bezug auf ihre mannigfache Anwendungsweise. Anlass zur Ausführung dieser Reaktion gaben die Arbeiten von Gräbe[1] über die Gewinnung von Alizarinblau, eines kompliziert zusammengesetzten Derivates des Anthrachinolin aus Nitroalizarin, Glycerin und Schwefelsäure, sowie die Arbeiten

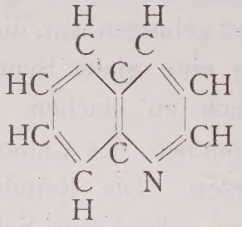
[1]) B. B. XI. 1646.

von Koenigs[1], die die Darstellung von Chinolin aus Nitrobenzol, Glycerin und Schwefelsäure zum Zweck hatten. Hierbei erhielt dieser Forscher aber nur in äusserst geringer Menge die gewünschte Substanz. Erst als Skraup an Stelle des Nitrobenzols eine Mischung von Nitrobenzol und Anilin anwandte, liess sich die Methode mit Erfolg auf die Chinoline übertragen.

Der Mechanismus der Skraup'schen Synthese ist leicht zu verstehen, wenn man die Formeln des Anilins und Chinolins mit einander vergleicht.



Anilin.

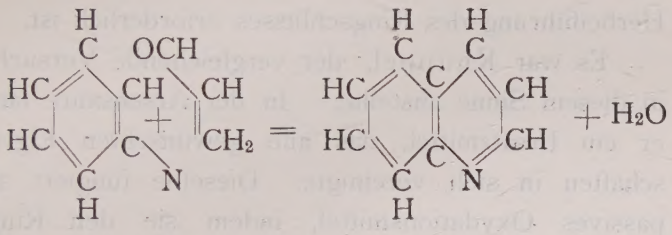


Chinolin.

Man ersieht, dass zur Überführung des Anilins in Chinolin eine Substanz herantreten muss, die eine Kette von drei Kohlenstoffatomen enthält, und zwar muss das eine Endkohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom, das andere mit einem der in Orthostellung zu demselben befindlichen Kohlenstoffatome des Anilins in Bindung treten. Diese Kohlenstoffkette wird bei der Skraup'schen Synthese geliefert von dem Glycerin, das zunächst unter dem Einfluss der Schwefelsäure in Wasser und Acroleïn $CH_2 = CH - COH$ zerfällt.

[1]) B. B. XII 912.

Das Nitrobenzol spielt einmal die Rolle des Oxydationsmittels, nimmt aber andererseits, indem es selbst reduciert wird, gleichfalls an der Reaktion teil, also an der Bildung des Chinolinmoleküls. Man kann sich vorstellen, dass aus 2 Molekülen Anilin und einem Molekül Nitrobenzol sich dreimal der zweiwertige Rest C_6H_5N = bildet, der in nachstehender Weise mit dem Acroleïn reagiert:



Die Skraup'sche Synthese ist wegen ihrer allgemeinen Anwendbarkeit von hervorragender Bedeutung. Durch Benutzung substituierter Aniline gelingt es, im Benzolkern in der verschiedenartigsten Weise substituierte Chinoline zu erhalten. Die einzige Bedingung zum Gelingen der Reaktion ist eben die, dass eine Orthostellung zur Aminogruppe des Anilins frei ist, d. h. das an dieser Stelle befindliche Wasserstoffatom darf nicht substituiert sein, da sonst, wie leicht ersichtlich, die Schliessung des Pyridinringes nicht erfolgen kann. Ein wesentlicher Nachteil dieser Skraup'schen Reaktion sind die grossen Harzmengen, die bei der Neutralisation des Reaktionsproduktes ausfallen. Dieser Erscheinung liegen die auftretenden Oxydationswirkungen zu Grunde, die nur von dem Sauerstoff der zerfallenden Nitrogruppen herrühren. In ganz auffallender Weise

tritt diese Erscheinung zu Tage bei der Herstellung der Nitrochinoline. Um diese, Verluste bedingenden, Harzmengen aufzuheben oder doch auf ein Minimum zu beschränken, wurden eine Reihe von Versuchen angestellt. Man suchte an Stelle des Nitrobenzols nach einem Oxydationsmittel, das befähigt war, den Sauerstoff leichter abzugeben, jedoch auch nicht schneller, als nach dem Verlauf der Reaktion zur Herbeiführung des Ringschlusses erforderlich ist.

Es war Knüppel, der vergleichende Versuche in diesem Sinne anstellte. In der Arsensäure fand er ein Ersatzmittel, das alle gewünschten Eigenschaften in sich vereinigte. Dieselbe fungiert als passives Oxydationsmittel, indem sie den Ringschluss durch Aufnahme des im Wege stehenden Wasserstoffs ermöglicht, wesentlich unterstützt durch die Gegenwart der Schwefelsäure. Die Hauptvorzüge der Arsensäure vor dem Nitrobenzol sind darin begründet, dass erstere den Sauerstoff sowohl leichter, als auch schon bei niederer Temperatur abgiebt. Zudem verläuft die Reaktion viel ruhiger. Am auffallendsten zeigen sich die Vorzüge dieses Oxydationsmittels bei der Darstellung der Nitrochinoline, die fast ohne Harzbildung verläuft. Die Arsensäure selbst wird bei dieser Reaktion zu arseniger Säure reduciert nach der Gleichung

$$2\,C_6H_5NH_2 + 2\,C_3H_8O_3 + 2\,H_3AsO_4 = 2\,C_9H_7N + 11\,H_2O + As_2O_3.$$

Knüppel hat dieses neue Verfahren angewandt zur Darstellung von Chinolin, Orthotoluchinolin, Orthonitrochinolin, Paranitrochinolin, Paradimethyl-

aminochinolin, Metanitrochinolin, Metadimethylaminochinolin, β Naphtochinolin und β Anthrachionlin.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Michaelis versuchte ich die Anwendung dieser Methode zur Darstellung der Oxychinoline. Vor Allem hatte ich die eventuellen Vorteile in Bezug auf die Ausbeuten der beiden Methoden festzustellen.

Experimenteller Teil.

Darstellung der Oxychinoline.

Für die Darstellung der Oxychinoline, speziell der im Benzolkern hydroxylierten, standen bis dahin folgende Wege zur Verfügung: Schmelzen der Chinolinsulfosäuren mit Kali[1], diazotieren der Aminoverbindungen und Kochen der so gewonnenen wässrigen Lösungen[2], oder Abspalten von Kohlensäure aus den entsprechenden Oxycarbonsäuren. Letztere Umwandlung erzielt man durch Erhitzen der freien Säuren oder ihrer Kalksalze oder ihrer Silbersalze.[3] Als ergiebigste Darstellungsmethode erwies sich auch hier wieder die Synthese von Skraup aus den entsprechenden Aminoverbindungen. Die Umwandlung von Amino- oder

[1]) Bedall u. Fischer. B.B. XIV. 443, 1366.
O. Fischer u. Riemerschmidt. B.B. XV. 1979.
O. Fischer. B.B. XVI. 712; B B. XVI. 721 Riemerschmidt.
Hopp. B.B. XVI 193. Farbwerk Höchst. B.B. XVIIRef.147.
Lellmann. B.B. XX. 2175.

[2]) Skraup. M. II, 532.

[3]) Weidel u. Cobenzel. M. I. 862.
Weidel M. II. 515, Skraup M. IV. 696.

Nitrophenol in Oxychinolin erfolgt bei den drei Isomeren in gleicher Weise, und nur die Isolierung der Reaktionsprodukte ist eine verschiedene.

Eine Hauptbedingung, um günstige Ausbeuten zu erzielen, ist die Reinheit der angewandten Aminophenole, denn schon geringe Beimengungen drücken die Ausbeuten ausserordentlich. Da ich die Aminophenole nicht in genügender Reinheit im Handel haben konnte, so benutzte ich die von Skraup angegebene Darstellungs- und Reinigungsmethode. Die durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure aus den zugehörigen Nitroverbindungen erhaltene salzsaure Lösung der Aminophenole befreite ich durch Schwefelwasserstoff von Zinn und dampfte dieselbe, um sie möglichst wenig mit Luft in Berührung zu bringen, in einem Rundkolben ein, indem ich gleichzeitig einen mässigen Schwefelwasserstoffstrom durch die Lösung streichen liess. Die salzsauren Salze der Aminophenole erhielt ich auf diese Weise in schneeweissen Krystallen. Auch aus den stark gefärbten technischen Produkten konnte ich durch Auflösen in verdünnter Salzsäure unter Zusatz von Zinnchlorür und weiteres Verarbeiten nach obigen Angaben schöne, weisse Krystallisationen erzielen. Das Zinnchlorür wirkt hierbei reducierend, denn eine starke Entfärbung trat schon ein nach Zusatz zur heissen Aminophenollösung. Bei der Darstellung der Oxychinoline richtete ich mich, was die Mengenverhältnisse, ferner auch die Zeitdauer des Reaktionsprozesses anbetraf, nach den von Skraup gemachten Angaben. Ich wieder-

holte erst das Skraupsche Verfahren unter Benutzung der Nitrophenole als Oxydationsmittel und in einer zweiten Versuchsreihe benutzte ich die Arsensäure als oxydierendes Agens. Ich will kurz nochmals die Ausführung der Skraupschen Methode schildern: Als Ausgangsmaterial benutzte ich salzsaures Orthoaminophenol, und Orthonitrophenol als Oxydationsmittel. Mit dem gleichen Erfolge gebrauchte ich später das Nitrobenzol.

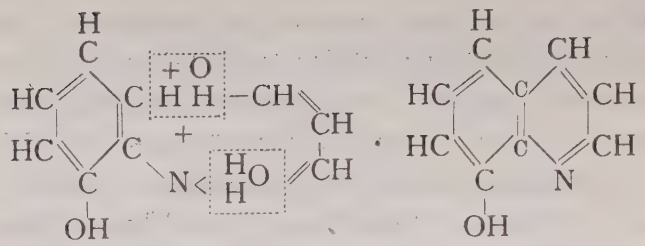
In einem Rundkolben erhitzte ich am Rückflusskühler 30 g Orthoaminophenol, 14 g Orthonitrophenol, 40 g Schwefelsäure und 50 g Glycerin bei kleiner Flamme zum schwachen Sieden 3—4 Stunden. Im Dampfstrome destillierte ich darauf die überschüssige Nitroverbindung ab, stumpfte die Schwefelsäure zum grössten Teile mit Natronhydrat ab, machte mit Natriumkarbonat alkalisch und trieb im Dampfstrome das gebildete Orthooxychinolin ab. Durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol liess sich der Körper leicht reinigen. Die Verbindung zeigte den Schmelzpunkt 73—74° C. Die Ausbeuten stimmten sehr gut mit den von Skraup gemachten Angaben überein. Ich erhielt durchschnittlich aus den 30 g der Aminoverbindung 12 g unreines und circa 10 g gereinigtes o. Oxychinolin, entsprechend 33%. Skraup erhielt 35%. Auch diese Darstellungsweise leidet unter der starken Harzbildung. Zum Vergleich benutzte ich dann Arsensäure als Oxydationsmittel, jedoch unter anderen Mengenverhältnissen.

108 g salzsaures Orthoaminophenol, 163 g Arsensäure 303 g Schwefelsäure und 336 g Glycerin

erhitzte ich in einem geräumigen Rundkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler 2 bis 3 Stunden zum schwachen Sieden. Die Reaktion beginnt nach kurzer Zeit und verläuft sehr gemässigt. Die Zeit von 3 Stunden musste ich ziemlich genau einhalten, da bei längerer Einwirkung Verkohlung eintrat unter starker Entwicklung von schwefliger Säure und starkem Aufschäumen des Kolbeninhaltes. Das Reaktionsprodukt machte ich sodaalkalisch und destillierte mit strömendem Wasserdampf das gebildete Oxychinolin ab. Nach dem Umkrystallisieren zeigte dasselbe die geforderten Eigenschaften. Auffallend war die starke Harzbildung. In Bezug auf diesen Punkt zeigte das neue Verfahren keine Vorteile der ursprünglichen Methode gegenüber. Die Ausbeute belief sich im Durchschnitt auf 29%. Da das neue Verfahren weder dieselbe erhöht, noch die Harzbildung herabsetzt, so glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, dass dasselbe keinen Vorzug vor dem ursprünglichen Skraupschen hat.

Der Hauptgrund dieser geringen Ausbeute dürfte wohl in der relativ geringen Beständigkeit des Aminophenols zu suchen sein. Benutzte ich unreines, technisches Aminophenol, oder nahm ich grössere Mengen in Arbeit, so ging die Ausbeute bis auf 12% herunter. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung

$$2\,C_6H_4\begin{cases}NH_2\,(I)\\OH\,(II)\end{cases} + 2\,C_3H_8O_3 + 2\,H_3AsO_4 = 2\,C_9H_7NO + 11\,H_2O + As_2O_3$$



Ausser diesem 8-Oxychinolin stellte ich noch vergleichende Versuche an mit dem 6- oder para-Oxychinolin.

30 g p.Aminophenol, 14 g Nitrobenzol, 50 g Glycerin und 40 g Schwefelsäure wurden in einem Rundkolben mit Rückflusskühler bis zum Eintritt der Reaktion erhitzt und dann 5 bis 6 Stunden im schwachen Sieden erhalten, da bei Paraverbindungen die Umwandlung etwas langsamer vor sich geht. Den Inhalt des Kolbens verdünnte ich mit der dreifachen Menge Wasser und trieb das überschüssige Nitrobenzol durch strömenden Wasserdampf ab. Dann fällte ich fraktioniert durch Kalilauge. Die ersten, schwarzbraunen Fällungen entfernte ich durch Abgiessen und Filtrieren durch Glaswolle. Die Lösung wurde nun weiter mit Kalihydrat versetzt, bis sie nach dem Umschütteln nachezu gelb geworden war. Die ausfallenden Niederschläge waren jetzt nicht mehr weich, sondern wurden fest.

Die Reaktion der Flüssigkeit durfte eben neutral sein. Das ausgeschiedene rohe Oxychinolin wurde nach dem Absetzen und Abfiltrieren gut ausgewaschen. Als Reinigungsmethode wählte ich die Destillation im Kohlensäurestrom und erhielt so

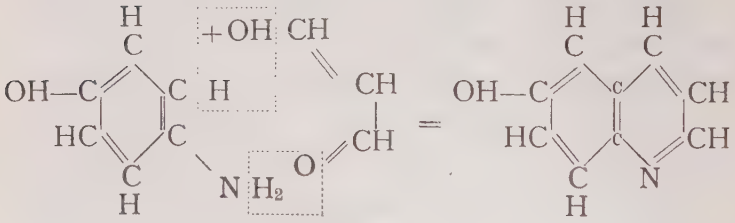
die Verbindung als gelbe, krystallinische, fettig anzufühlende Masse. Der Schmelzpunkt des so gereinigten Oxychinolins lag bei 180—190° C. Er war ja noch etwas zu niedrig, als der reine, aus der Acetylverbindung durch Verseifen erhaltene Körper zeigt, immerhin war aber die Verbindung rein genug, um betreffend der Ausbeute Schlüsse zu ziehen. Aus 50 g Aminophenol erhielt ich 19 g Rohprodukt und hieraus durch Destillation im Kohlensäurestrom 15,5 g gereinigtes p. Oxychinolin, entsprechend einer Ausbeute von 31%. Dieselbe wurde auch hier durch grosse Harzmengen herabgemindert.

30 g salzsaures p. Aminophenol, 50 g Arsensäure, 100 g Schwefelsäure und 102 g Glycerin brachte ich in einem Rundkolben zusammen und erhitzte mit kleiner Flamme bis zum Eintritt der Reaktion, die ebenfalls nicht sehr heftig war, genau wie bei der Orthoverbindung. Die Masse hielt ich dann im gelinden Sieden. Nach 2, längstens 3 Stunden trat starkes Schäumen der Masse ein unter reichlicher Kohleabscheidung. Ich musste die Reaktion unterbrechen, obgleich dieselbe noch nicht beendet war, denn es liessen sich noch erhebliche Mengen unveränderter Aminoverbindung nachweisen. Diese Verkürzung der Einwirkungsdauer ging natürlich auf Kosten der Ausbeute. Ich versuchte darauf, die Reaktionsbedingungen zu ändern durch Vermehrung oder Verminderung der einzelnen Bestandteile, gab die Schwefelsäure in zwei verschiedenen Portionen innerhalb einer Stunde zu, wandte ent-

wässertes Glycerin an: jedoch hatte ich nicht den gewünschten Erfolg. Obgleich an der Reaktion nicht die gesamte Aminoverbindung teilnahm, konnte ich trotzdem schon sehr grosse Harzbildung feststellen. Die Ausbeuten fielen natürlich sehr gering aus. Aus 33 g Aminophenol erhielt ich kaum mehr als 10—11 g Rohprodukt und etwa 5 g der im Kohlensäurestrom gereinigten Verbindung, entsprechend einer Ausbeute von 16 %. Auch bei dem p.Oxychinolin würde ich dem Nitrobenzolverfahren den Vorzug geben. Die Reaktion verläuft im Sinne nachstehender Gleichung:

$$2\,C_6H_4\begin{cases}NH_2\ (I)\\OH\ (IV)\end{cases} + 2\,C_3H_8O_3 + H_3AsO_4 =$$

$$2\,C_9H_7NO + 11\,H_2O + As_2O_3.$$



Auf Grund dieser erhaltenen Resultate gelangte ich zu der Überzeugung, dass das Arsensäureverfahren, das bei einer ganzen Reihe von substituierten Chinolinen sich vorzüglich bewährt hat durch Erhöhung der Ausbeuten und Verminderung der Harzbildung, bei der Herstellung der Oxychinoline nicht zu empfehlen ist.

Darstellung des Parachinanisols.

Als Typ eines Oxychinolinäthers wählte ich die Paraverbindung, wegen ihrer nahen Beziehungen zum Chinin. Wie ich schon an einer früheren Stelle erwähnt habe, ist die, aus dem Chinin durch Oxydation erhaltene, Chininsäure: die p. Metoxychinolincarbonsäure. Zuerst erhielt Gerhardt das p. Chinanisol durch Schmelzen von Chinin mit Kalihydrat. Dann wurde es von Skraup dargestellt durch Behandeln von p. Oxychinolin mit Jodmethyl und Kalilauge. Diese Darstellungsmethode wurde bald verlassen, da das als Ausgangsmaterial benöthigte p-Oxychinolin sehr schwierig in reinem Zustande zu erhalten war. Durch Ausdehnung seines Verfahrens auf alkylierte Áminoverbindungen gelang es Skraup eine brauchbare und ergiebige Darstellung ausfindig zu machen. Als Ausgangsmaterial diente ihm das p. Anisidin, das verhältnismässig leicht durch Reduktion der entsprechenden p. Nitroverbindung erhalten werden konnte. Als Oxydationsmittel wandte er sowohl das p. Nitroanisol an, wie auch mit gleichem Erfolge wieder Nitrobenzol. Ich will kurz diese von mir wiederholten Versuche beschreiben.

In einem geräumigen Rundkolben mischte ich 320 g Glycerin mit 125 g Schwefelsäure, gab 78 g p. Anisidin und 50 g p. Nitroanisol zu und erhitzte bis zum Eintreten der Reaktion, die kräftig doch nicht stürmisch verlief. Das Anisidin hatte ich aus technischemProdukt durch einfaches Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Nach zweistündigem Erhitzen

fügte ich vorsichtig nochmals 50 g Schwefelsäure hinzu und erhitzte weitere 2 Stunden. Die mit Wasser verdünnte Reaktionsflüssigkeit schied unverändertes p. Nitroanisol ab; den Rest desselben entfernte ich durch Destillation mit Wasserdampf. Auf Zusatz von Natronlauge schied sich das Chinanisol zugleich mit unverändertem Anisidin ab. Durch Ausschütteln mit Äther entzog ich der Flüssigkeit das Basengemisch. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein gelbbraun gefärbtes Öl. Zur Trennung der beiden Basen benutzte ich den von Skraup vorgeschlagenen Weg über das saure Sulfat. Diese Methode gründet sich darauf, dass das saure Sulfat des Chinanisols in Alkohol schwer, das des Anisidins bedeutend leichter löslich ist. Die Rohbase löste ich in der anderthalbfachen Menge Alkohol, fügte annähernd die berechnete Menge concentrierte Schwefelsäure hinzu und erhielt sofort eine schneeweisse Krystallisiation des sauren p- Chinanisolsulfates. Durch Absaugen und Auswaschen mit Alkohol bekam ich das Salz leicht rein. Hieraus schied ich durch Natronlauge das reine p-Chinanisol ab, schüttelte mit Äther aus, verdampfte denselben und erhielt die freie Base als gelbe Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Der Siedepunkt derselben lag bei 20 mm Druck bei 165—167° C, bei 30 mm Druck bei 172—174° C. Skraup giebt an 193° C für 50 mm Druck und 186° C bei 35 mm Druck. Frisch destilliert zeigte dasselbe eine hellgelbe Farbe, die schnell nachdunkelte und auch in verschlossenen Gefässen bald in braun überging. Die von Skraup

gemachte Angabe, das Verhalten des p. Chinanisols in der Kälte betreffend, dass es bei — 18° C noch flüssig sei, konnte ich nicht bestätigen, denn es gelang mir, durch Abkühlen in einer Kochsalzeismischung das p. Chinanisol zum Erstarren zu bringen. Durch Einimpfen eines Krystalles in eine grössere auf 0° C gekühlte Chinanisolmenge gelang es mir, die ganze Masse zum Erstarren zu bringen. Die Krystalle stellten schöne weisse Blätter dar, die aber auch bald nachdunkelten. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 26—27° C. Die Aufbewahrung hatte in einem kühlen Raume stattzufinden, da schon Handwärme ein Schmelzen herbeiführte. Das zu diesen Kälteversuchen benutzte Chinanisol hatte mehrere Monate gestanden und war dann nochmals im Vakuum destilliert worden.

Analyse:

I. 0,2587 g Substanz ergaben 0,6775 g CO_2 und 0,1298 g H_2O.

II. 0,1049 g Substanz ergaben 0,2902 g CO_2. Die Wasserbestimmung ist leider verunglückt.

Berechnet	Gefunden	
für $C_{10}H_9NO$	I.	II.
C = 75,47 %	76,3 %	76,39 %
H = 5,6 %	5,5 %	

Die Stickstoffbestimmung führte ich nach dem Krüger-Kjeldahl'schen Verfahren[1] aus unter Benutzung von Kaliumdichromat als Oxydationsmittel.

[1]) B.B. XIV, 609.

Analysen:

I. 0,1445 g Substanz verbrauchten 9,2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäurelösung, entsprechend 8,91 % N.

II. 0,165 g Substanz verbrauchten 10,1 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäurelösung, entsprechend 8,55 % N.

III. 0,1802 g Substanz verbrauchten 11,2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäure entsprechend 8,70 % N.

IV. 0,1473 g Substanz verbrauchten 9,6 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäure, entsprechend 9,12 % N.

Zu Bestimmung III. und IV. benutzte ich festes, zu I. und II. flüssiges p. Chinanisol.

Berechnet	Gefunden			
für $C_{10}H_9NO$	I.	II.	III.	IV.
N = 8,805 %	8,91 %	8,55 %	8,70 %	9,12 %

Mittel = 8,82 % N.

Zur näheren Identifizierung stellte ich das für p. Chinanisol typische Chromat dar durch Versetzen der kochenden Lösung des Chlorhydrates mit Kaliumdichromat. Beim Erkalten schied sich das Salz in langen, goldglänzenden, seidenweichen Nadeln ab. Dieselben sind sehr schwer löslich im kaltem Wasser.

Analyse.

0,1937 g Substanz hinterliessen 0,0549 g Cr_2O_3.

Berechnet	
für $[C_{10}H_9NO]_2H_2Cr_2O_7$	Gefunden
Cr_2O_3 = 28,36 %	28,34 %.

Ferner stellte ich noch dar das Pikrat, das saure Sulfat, das salzsaure Salz, welche alle die von Skraup beschriebenen Eigenschaften zeigten. Durch Auflösen des Chinanisols in Äther und Behandeln

mit überschüssigem Methyljodid schieden sich gelbe Nädelchen aus, die in Äther unlöslich waren. Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhielt ich dieselben als lange, spröde, goldglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 235° C. Das saure Sulfat zeigte in wässriger Lösung die schon von Skraup beobachtete Fluorescenz. Der Körper stimmte in allen übrigen Punkten mit dem von Skraup beschriebenen überein. Von den in Arbeit genommenen 78 g p. Anisidin erhielt ich 75 g Rohbase und 55 g im Vakuum gereinigte Base. Dies entspricht einer Ausbeute von 70,5 %.

Aus der grösseren Beständigkeit des Anisidins im Gegensatz zu den Aminophenolen liess sich schon schliessen, dass das Arsensäureverfahren ganz gute Resultate liefern würde.

In einem Rundkolben brachte ich 123 g p. Anisidin, 356 g Schwefelsäure, 384 g Glycerin und 200 g Arsensäure zusammen und erhitzte am Rückflusskühler bis zum Eintritt der Reaktion, die kräftig, jedoch nicht stürmisch war. Die Schwefelsäure gab ich auch wieder in zwei Portionen innerhalb von 2 Stunden zu. Das Reaktionsgemisch hielt ich bei kleiner Flamme 4 bis 5 Stunden in gelindem Sieden. Die Ausscheidung und Reinigung des Chinanisols bewerkstelligte ich nach oben beschriebener Methode. Auch nach diesem Verfahren dargestelltes p. Chinanisol zeigt Krystallisierfähigkeit. Die Harzbildung blieb bei der Arsenmethode die gleiche, ebenso wie sich die Ausbeute etwa auf derselben Höhe hielt. Durchschnittlich bekam ich aus den 123 g Anisidin 110 bis 120 g Rohbase. Es traten wohl kleinere

Schwankungen auf, die dadurch zu erklären waren, dass bei grösseren Mengen eine leichtere Verharzung des Anisidins sich zeigte, und die Erschöpfung des Reaktionsgemisches durch Äther eine unvollständige war. Immerhin würde ich dem Arsensäureverfahren den Vorzug geben, da das Entfernen der Nitroverbindung in Fortfall kommt. Fasse ich meine Resultate zusammen, so komme ich zu der Überzeugung, dass das Arsensäureverfahren nicht anzuempfehlen ist bei der Darstellung der Oxychinoline, dagegen bei der Chinanisoldarstellung recht gute Dienste leistet und der einfachen Ausführbarkeit wegen dem ursprünglichen Verfahren sogar vorzuziehen ist.

Nitrierung des Parachinanisols.

Zur näheren Charakterisierung des Parachinanisols habe ich noch eine Nitroverbindung und eine Sulfonsäure desselben dargestellt. Zur Gewinnung der ersteren wurde das nach obigen Angaben erhaltene p. Chinanisol der Einwirkung der Salpetersäure unterworfen, indem ich 1 Teil der Base mit 5 Teilen Salpetersäure von 1,4 spez. Gew. zusammenbrachte. Die ziemlich heftige Einwirkung mässigte ich durch Eintauchen des Gefässes in kaltes Wasser. Das braune Reaktionsprodukt goss ich in kaltes Wasser, wobei der Nitrokörper in Form weisser, schwerlöslicher Krystalle sich ausschied. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen erhielt ich denselben durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser in schönen,

gelblichen Krystallnadeln. Beim Erhitzen färbten sich diese gegen 210° C etwas dunkler und schmolzen bei 216° C, unter Ausstossung rotbrauner Dämpfe. Die Krystalle sind schwer in kaltem Wasser löslich, leicht dagegen in heissem, ferner auch in Alkohol. Im Äther sind sie relativ schwer löslich.

Zur Stickstoffbestimmung benutzte ich die mehrfach aus heissem Wasser umkrystallisierte Verbindung.

Analysen:

I. 0,1797 g Substanz ergaben 25,3 ccm N bei 20° C und 744,7 mm Barometerstand.

II. 0,1960 g Substanz ergaben 27,6 ccm N bei 24° C und 745,1 mm Barometerstand.

Berechnet	Gefunden:	
für $C_{10}H_9N_3O_6$	I.	II.
$N = 15{,}73\,\%$	$15{,}78\,\%$	$15{,}49\,\%$.
	Mittel: $15{,}63\,\%$ N.	

Die Zahlen stimmten sehr gut auf das Nitrat einer Nitroverbindung

$$C_{10}H_8N_2O_3 . HNO_3.$$

Auf Zusatz von Salzsäure lösten sich die Krystalle verhältnismässig leicht in Wasser und fielen auf Zusatz von verdünnter Salpetersäure wieder aus. Die eigentliche Nitroverbindung erhielt ich daraus durch Zusatz von Natronlauge zur heissen wässrigen Lösung, wobei der Körper in weissen Krystallblättchen sich abschied. Dieselben reinigte ich durch Krystallisation aus verdünntem Alkohol. Bei raschem Erkalten bilden sich grünlich schimmernde Blättchen, bei langsamem Erkalten lange Krystallnadeln. Die

luftrockne Verbindung zeigt den Schmelzpunkt 106° C, ist in Wasser schwer löslich, leichter in heissem Wasser, leicht in Alkohol und Äther. Aus Wasser umkrystallisiert, enthält der Körper 1 Mol. Krystallwasser.

0,3001 g Substanz verloren im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure 0,0257 g Wasser, entsprechend 8,5% H_2O. Berechnet sind 8,1%.

Die Stickstoffbestimmung führte ich mit dem mehrfach aus verdünntem Alkohol umkrystallisierten Präparate aus.

Analysen:

I. 0,1820 g Substanz gaben 22 ccm N bei 21° C und 737 mm Barometerstand.

II. 0,1334 g Substanz ergaben 16 ccm N bei 25° C und 753,1 mm Barometerstand.

Berechnet	Gefunden:	
für $C_{10} H_8 N_2 O_3$	I.	II.
N = 13,23%	13,27%	13,33%
	Mittel:	13,30% N.

Auf Zusatz von verdünnter Salpetersäure zu der wässrigen Lösung der Nitroverbindung schied sich sogleich wieder das schwerlösliche Nitrat ab. Versuche, ein demselben ähnliches schwerlösliches Salz zu erhalten mit anderen Säuren, waren negativ, da die schwefelsauren, salzsauren, oxalsauren, weinsauren und citronensauren Salze alle sehr leicht in Wasser löslich waren. Nur durch längeres Stehen

im Exsiccator über Schwefelsäure gelang es, dieselben in gelblichen bis grünlichen Krystallnädelchen zu erhalten.

Analysiert habe ich dieselben nicht.

Platindoppelsalz der Nitroverbindung.

$$\left[C_{10}H_8N_2O_3\right]_2 H_2 Pt Cl_6 + 2 H_2 O.$$

Die mit Salzsäure angesäuerte wässrige Lösung der Nitroverbindung versetzte ich mit Platinchlorid worauf das Platindoppelsalz sich als schwerlösliches Krystallpulver abschied. Durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser erhielt ich die Verbindung in wohlausgebildeten, rotgelben Prismen. Dieselben enthielten 2 Moleküle Krystallwasser.

0,2523 g Substanz verloren bei 104° C 0,0107 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
$H_2O = 4{,}22\ \%$	4,56 %.

Analysen:

I. 0,2357 g Substanz hinterliessen 0,0527 g Pt.

II. 0,1230 g Substanz hinterliessen 0,0281 g Pt.

Berechnet für:	Gefunden:	
$[C_{10}H_8N_2O_3]_2 H_2 Pt Cl_6 + 2H_2O$	I.	II.
$Pt = 22{,}70\ \%$	22,35 %	22,80 %
	Mittel: 22,57 % Pt.	

Auch ein schön krystallisierendes

Golddoppelsalz

habe ich erhalten, dasselbe aber nicht analysiert.

Sulfonirung des Parachinanisols.

Zwecks Sulfonirung behandelte ich die Base mit rauchender Schwefelsäure und zwar 1 Teil mit 5 Teilen Säure. Das Reaktionsgemisch hielt ich 4 Stunden im siedenden Wasserbade. Erhitzen auf höhere Temperatur beschleunigte die Reaktion nicht, sondern es trat Zersetzung ein unter Abscheidung kohliger Massen. Diese Erscheinung zeigte sich nach zweistündigem Erhitzen im Ölbade auf 140 ° C. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch goss ich in kaltes Wasser, wobei die gebildete Sulfosäure als unlösliches grauweisses Krystallpulver, von sandiger Beschaffenheit, sich ausschied. Durch Umkrystallisieren aus viel siedendem Wasser gelang es mir, unter Zusatz von Tierkohle, die Verbindung zu reinigen. Bei langsamem Erkalten schied sich die Sulfosäure als schöne, weisse Krystallnadeln aus, bei schnellem Abkühlen als weisses, sandiges, mikrokrystallinisches Pulver. Ein Schmelzpunkt liess sich bis 300 ° C nicht feststellen. Der Körper ist unlöslich in allen bekannten Lösungsmitteln, ausser eben in siedendem Wasser, Alkalien lösen ihn mit grünlicher Farbe.

Analysen:

I. 0,1205 g Substanz ergaben 0,1218 g $BaSO_4$.
II. 0,2754 g Substanz ergaben 0,2859 g $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden:	
für $C_{10}H_9NSO_4$:	I.	II.
S = 13,38 %	13,87 %	14,20 %

Mittel: 14,03 % S.

Bestimmung I hatte ich nach der Carius'schen Methode im Einschlussrohr ausgeführt, Analyse Nr. II durch Oxydation mit Brom, ebenfalls im Druckrohr. Der höhere Schwefelgehalt nach dieser Methode klärte sich später auf durch eine Verunreinigung des Broms mit Schwefel.

Natriumsalz der Parachinanisol-Sulfosäure.

$C_{10} H_8 NSO_4 Na + H_2O$.

Durch Umsetzung der durch Kochen mit Baryumcarbonat hergestellten Barytsalzlösung mit Natriumsulfat liess sich leicht das Natriumsalz der Säure erhalten.

Aus der vom Baryumsulfat abfiltrierten Flüssigkeit schied sich nach entsprechender Konzentration die Natriumverbindung in kleinen Nadeln aus. Dieselben sind sehr leicht löslich in Wasser und enthalten 1 Mol. Krystallwasser.

0,3416 g Substanz verloren 0,02325 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
$H_2O = 6{,}45\ \%$	$6{,}81\ \%$.

Analyse:

0,1035 g Substanz ergaben 0,0525 g Na_2SO_4.

Berechnet	Gefunden:
für: $C_{10}H_8NSO_4Na + H_2O$:	
$Na = 8{,}24\ \%$	$8{,}19\ \%$.

Ammoniumsalz der Parachinanisol-Sulfosäure.

$C_{10} H_{12} N_2 SO_4$.

Durch vorsichtiges Neutralisieren der Sulfonsäure mit wässriger Ammoniaklösung erhielt ich

nach dem Konzentrieren über Schwefelsäure das Salz in weissen, schönen Krystallblättchen, die gleichfalls in Wasser leicht löslich sind.

Zur Bestimmung des Ammoniakgehaltes destillierte ich einen aliquoten Teil mit Natronlauge und fing die übergehenden Dämpfe in $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure auf.

0,3585 g Substanz verbrauchten 14,2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure.

Berechnet	Gefunden:
für: $C_{10} H_{12} N_2 O_4 S$:	
$NH_3 = 6{,}64\,\%$	$6{,}73\,\%$.

Auch das Kalksalz und das Baryumsalz stellte ich noch dar, jedoch habe ich dieselben nicht analysiert. Beide stellen gelbliche, sehr leicht in Wasser lösliche, Krystalle dar.

Meine Versuche, durch Einwirkung von Anilin und von Phenylhydrazin auf die Sulfosäure zu typischen Körpern zu gelangen, waren resultatlos, da die entstehenden Verbindungen in Wasser sehr leicht löslich waren. Versuche über die Bildung des zugehörigen Sulfochlorides und des entsprechenden Sulfamides musste ich abbrechen wegen Mangel an Ausgangsmaterial.

Anschliessend an diese Arbeiten, will ich noch einige Versuche über die

Einwirkung von Phosphoroxychlorid resp. Phosphorpentachlorid auf 6- und 8-Oxychinolin

mitteilen.

Bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf die beiden genannten Körper konnte ich jedesmal durch Natriumcarbonat oder Kalihydrat das Ausgangsmaterial zurückgewinnen, einerlei, ob ich dieselben bei gewöhnlicher Temperatur digeriert, oder am Steigrohr damit gekocht hatte, ja endlich sogar, wenn ich die Körper bei 140 ° C im Druckrohre damit behandelt hatte.

Bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die beiden Oxychinoline bei gewöhnlicher Temperatur durch Zusammenreiben in einer Porzellanschale liess sich ebenso leicht durch Alkali das Ausgangsmaterial wiedergewinnen. Auch beim Erhitzen bis zu 140 ° C im Ölbade oder im Druckrohre konnte ich keine Einwirkung constatieren. Ich wählte dann nochmals die Versuchsbedingungen, die angegeben waren bei der Darstellung von Monochlorchinolin aus Carbostyril. Zu diesem Zwecke erhitzte ich die Oxychinoline mit einem Gemenge von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid im Ölbade auf 140 ° C. Durch Eingiessen der Reaktionsmasse in Wasser erhielt ich auch hier nach dem Übersättigen mit Soda die Ausgangsmaterialien zurück. Es dürfte dies eine Bestätigung sein, dass die im Benzolkern hydroxylierten Chinoline viel widerstandsfähiger sind gegen die Halogenwirkung, als die im Pyridinkern hydroxylierten Chinoline. Zu ähnlichen Resultaten war ja auch schon Dittmer[1] gelangt, der die Einwirkung von Chlorjod auf die Oxychinoline studierte.

[1]) B. B. XVIII, 1618.

Im Anschluss an diese rein chemischen Versuche über die Oxychinoline, will ich hier einige chemisch-physiologische Untersuchungen mitteilen, die ich im Physiologischen Institut der Universität Berlin ausführte unter Anleitung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Professor Dr. Thierfelder.

Die Versuche betrafen das Chinosol, das Sulfat des o. Oxychinolins.

Ich studierte das Verhalten desselben im tierischen Organismus, untersuchte ferner die Ausscheidungsprodukte, und daran anknüpfend, versuchte ich die Bildung der Glukuronsäure durch Experimente im Tierkörper nachzuweisen.

Einleitung.

Im Sommersemester 1897 erhielt Herr Professor Dr. Thierfelder durch Herrn Regierungsrat Jacoby aus dem Kaiserlichen Reichs-Gesundheitsamt Krystalle, die sich aus dem Harn von Thieren nach Eingabe von Chinosol ausgeschieden hatten. Herr Professor Dr. Thierfelder hatte die Liebenswürdigkeit, mich mit der näheren Untersuchung dieser Erscheinung zu betrauen.

Das Chinosol ist ein in letzter Zeit vielfach als Antisepticum, Antipyreticum und als Desinficiens gepriesenes Mittel. Die Herstellung desselben ist durch Deutsches Reichspatent gesichert.[1] Die Fabrik bezeichnet dasselbe als oxychinolinsulfosaures Kalium, sowie chinophenylschwefelsaures Kalium.

Die Darstellung geschieht nach den Angaben der Patentvorschrift durch zehn- bis zwölfstündiges Kochen von zwei Molekülen o-Oxychinolin in alkoholischer Lösung mit einem Molekül Kaliumpyrosulfat unter Umrühren am Rückflusskühler. Der

[1]) D.R.P. 88520.

Prozess soll nach folgender Gleichung verlaufen: $2[C_9H_6N(OH)] + K_2S_2O_7 = 2[C_9H_6NOSO_3K] + H_2O$.

Das Chinosol stellt ein krystallinisches, schwefelgelbes, nicht hygroskopisches Pulver dar, in Wasser in jedem Verhältnis löslich. Die wässrige Lösung reagiert sauer und bildet mit Metallsalzen stark gefärbte Verbindungen. So z. B. mit Quecksilberchlorid eine gelbe, mit Eisenchlorid eine schwarzgrüne Fällung. Eine wässrige Chinosollösung trübt sich auf Zusatz von schwacher Sodalösung und erstarrt zu einem Krystallbrei von o.Oxychinolin. Auf dieses Verhalten, welches sich mit der Auffassung, der Körper sei das Salz einer Sulfosäure oder einer Ätherschwefelsäure, nicht verträgt, werde ich an einer späteren Stelle zurückkommen. Das für meine Versuche nötige Material wurde mir bereitwilligst von der Chinosolfabrik Franz Fritzsche und Comp. zu Hamburg zur Verfügung gestellt. Als Versuchstiere dienten mir Hunde und Kaninchen. Einem mittelgrossen Hunde von 17,5 Kilo Körpergewicht gab ich anfangs mittelst Schlundsonde 10 g Chinosol in etwa 50 ccm Wasser gelöst. Da jedoch nach 10 Minuten Erbrechen eintrat, so ging ich mit der Dose herunter auf 5 g, jedoch erbrach der Hund auch hierauf noch häufig genug. Die Kaninchen erhielten die Substanz ebenfalls in wässriger Lösung vermittelst der Schlundsonde, anfänglich in Dosen von 5 g. Da jedoch die Fresslust abnahm und nach 7 bis spätestens 11 Tagen der Tod eintrat, verringerte ich die tägliche Dosis auf 1 g. Hierbei zeigten die Tiere keinerlei Beschwerden. Eines der Tiere lebte

47 Tage und ging am 48ten Tage nach einer Dose von 5 g Chinosol zu Grunde.[1]

Nicht nur der Hundeharn, sondern auch der Kaninchenharn zeigte nach Zufuhr von Chinosol stets saure Reaktion. Gelegentlich schieden sich auch aus Kaninchenharn schon nach kürzerem Stehen grünlichweisse Krystalle von schön ausgebildeter Form und ansehnlicher Grösse, aus. Bis zu der Länge von 5 mm wurden Krystalle beobachtet. Ich fand stets diese Erscheinung auftreten, wenn der

---

[1]) Herr Dr. Hildebrand, der im hiesigen Physiologischen Institute pharmakologische Studien ausführt, hatte die Güte, die an Chinosol eingegangenen Tiere zu seciren, und teile ich dessen Beobachtungen in Kürze mit.

„Im Fundus des Magens sah man stecknadelkopfgrosse, gegen die Umgebung scharf abgegrenzte Flecken von kaffeebrauner oder schnupftsbaksähnlicher Farbe, die bereits von aussen durch die Serose hindurch durch ihre dunklere Farbe bemerkbar waren. Die braunen Flecke waren sowohl im Cadiateile als auch im Pylorusteile des Magens sichtbar. Der Anfangsteil des Zwölffingerdarmes zeigte in einer Ausdehnung von etwa zehn Centimetern eine bereits von der Aussenseite sichtbare starke Füllung der Darmgefässe, an deren Verästelungen mehrfache Blutaustritte zu erkennen waren. Gegen die starke Füllung der Gefässe hob sich die auffallende allgemeine Blässe dieses Darmabschnittes ab. Die Besichtigung des übrigen Darmes ergab keine Besonderheiten; insbesondere an den Darmfolliceln sah man keinerlei Veränderung. Die Nieren zeigten auf dem Durchschnitte einen an der Grenze der Marksubstanz nach der Rinde hin, concentrisch mit dieser verlaufenden Streifen von intensiv roter Färbung, offenbar der Ausdruck einer in diesem Gebiete vorliegenden Blutstauung. Die Rinde zeigte eine deutliche gelbgraue Färbung, die fast den Eindruck des Gekochtseins machte. Die Nieren eines vom 12/I. 1899 bis 27/II. 1899 mit täglich 1 g Chinosol gefütterten Kaninchens zeigten in Schnittpräparaten im Gebiete der geraden Harnkanälchen Anhäufungen von Fettkügelchen, welche sich durch ihr leuchtendes Centrum und die dunkle Begrenzung zu erkennen gaben. Es liegt nahe, diese Erscheinungen als eine Folge der stattgehabten Blutstauung auszusprechen."

Harn in Folge wasserarmer und „saurer“ Nahrung (Haferschrot) von vorneherein sauer und concentriert war, und das Tier eine grosse Chinosoldose bekommen hatte. Dagegen blieb die Erscheinung aus bei wasserreicher und „alkalischer“ Nahrung (Grünfutter und bei kleiner Chinosoldose. Die Krystalle waren stark lichtbrechende Doppelpyramiden von quadratischem Habitus, genau wie Anatas aussehend. Im Hundeharn konnte ich die Erscheinung der direkten Ausscheidung nur einmal beobachten. Die Krystalle unterschieden sich in nichts von dem aus Kaninchenharn ausgeschiedenen. Die Harne drehten regelmässig die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, stärker oder schwächer, je nach der Concentration und Chinosoldosis. Ferner zeigten dieselben in erheblichem Grade das Vermögen, Kupferoxyd bei Gegenwart von Alkali in Lösung zu halten. Eine Reduktion von Fehling's Lösung trat beim Erwärmen nicht ein. Wohl aber kam es zu einer starken Reduktion, wenn die Harne vorher mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure längere Zeit im Wassserbade erhitzt worden waren. Diese beiden Eigenschaften des Harnes, die Ablenkung der Ebene des polarisierten Lichtes nach links und die Einwirkung auf Fehling's Lösung nach dem Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren sind charakteristisch für eine Gruppe von Stoffwechselprodukten, die unter dem Namen gepaarte Glukuronsäuren zusammengefasst werden. Es lag nahe, daran zu denken, dass der Harn auch nach Eingabe von Chinosol eine solche Verbindung enthielt.

Experimenteller Teil.

Isolierung und Eigenschaften der linksdrehenden und nach dem Kochen mit Säuren reducierenden Substanz.

Die spontan ausgeschiedenen Krystalle trennte ich durch Absaugen von dem überstehenden Harne und krystallisierte dieselben mehrfach aus siedendem Wasser unter Anwendung von Blutkohle um. Zur Isolierung der in der Harnflüssigkeit noch gelösten Substanz verfuhr ich zunächst nach einer Methode, welche sich auf die Löslichkeit einiger gepaarten Glukuronsäuren in Ätheralkohol gründet, einer Methode, die zuerst zur Isolierung der Urochloralsäure von Musculus und v. Mering[1] und späterhin zur Isolierung der Thymol-, Phenol-, Resorcin-, Hydrochinon- und Terpenoglukuronsäuren von E. Külz[2] angewandt wurde. Zu dem Zwecke dampfte ich den Harn von mehreren Tagen zum dünnen Syrup ein und schüttelte diesen wiederholt mit einer Mischung von 1 Liter Äther, 500 ccm Alkohol von

[1]) Ber. d. D. chem. Ges. VIII, 622.
[2]) Z. f. Biolog. XXVII, 277.

90%, 15 ccm concentrierter Schwefelsäure, und 15 ccm Wasser aus. Von den vereinigten ätheralkoholischen Filtraten destillierte ich den Ätheralkohol ab, neutralisierte den in wenig Wasser aufgenommenen Rückstand genau mit Barythydrat und filtrierte vom ausgeschiedenen schwefelsauren Baryum ab. Das Filtrat fällte ich zunächst mit Bleizucker in nicht zu grossem Überschusse aus, dann das vom entstandenen neutralen Bleiniederschlag befreite Filtrat vorsichtig mit Bleiessig. Diesen basischen Bleiniederschlag wusch ich gut mit siedendem Wasser aus, suspendierte denselben in Wasser und entfernte das Blei durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas. Das entbleite Filtrat gab keine Reaktionen auf gepaarte Glukuronsäuren.

Die Verbindung war also nach dieser Methode aus dem Harne nicht zu isolieren und zwar, wie sich später ergab, dadurch nicht, weil dieselbe in Ätheralkohol unlöslich ist. Ich unterliess nunmehr das Ausschütteln des eingedampften Harnes mit Ätheralkohol und füllte frischen Harn direkt zunächst mit neutralem und dann mit basischem Bleiacetat aus. Diese letzte Bleifällung behandelte ich wieder, nach dem Auswaschen mit heissem Wasser, mit Schwefelwasserstoff und dampfte das bleifreie Filtrat auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen ein. Zur Entfernung von Harnstoff kochte ich diesen Rückstand mit absolutem Alkohol aus und filtrierte den ausgeschiedenen Niederschlag ab. Letzteren nahm ich in heissem Wasser auf, kochte mit Tierkohle bis zur Entfärbung, filtrierte und stellte zur

Krystallisation hin. Während des Erkaltens schieden sich grosse, wasserhelle Krystalle aus; dieselben erwiesen sich als mit den spontan ausgeschiedenen völlig identisch. Aus Hunde- und Kaninchenharn wurde ganz die gleiche Substanz gewonnen. Die Krystalle lösen sich schwer in kaltem Wasser, leicht dagegen in heissem Wasser. Die Lösungen reagieren sauer. 100 ccm einer bei 15° C gesättigten Lösung enthielten 0,12275 g, entsprechend einer Löslichkeit von 1 Teil Substanz in 814 Teilen Wasser von 15° C. Die Löslichkeit wird bedeutend erhöht durch die Anwesenheit von Mineralsäuren, nicht dagegen durch Essigsäure. Die Substanz ist unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Toluol, Benzin, Ligroïn und Essigäther. Leicht löslich sind die Krystalle dagegen in Alkali. Die Lösung reduzierte Kupferoxyd nicht beim Kochen, wohl aber, wenn die Krystalle vorher 1 bis 2 Stunden mit einer verdünnten Mineralsäure im siedenden Wasserbade erhitzt worden waren. Von einem Schmelzpunkt als solchen ist nicht gut zu sprechen. Bei 102—105°C tritt Gelbfärbung ein, bei weiterem Erhitzen bei 151° C Zersetzung unter Aufblähen der Substanz. Beim Erhitzen des Körpers in einem trocknen Reagenzglase bläht sich die Masse stark auf, verkohlt und scheidet an den kalten Teilen des Cylinders ein gelbes, krystallinisches Sublimat aus. Von Metallsalzen ruft nur das basische Bleiacetat eine starke amorphe Fällung hervor. Wegen der Schwerlöslichkeit konnte die wässrige Lösung nicht polarisiert werden. Die Krystalle enthielten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stick-

stoff und Sauerstoff. Für die quantitativen Bestimmungen wurden sie gepulvert und im Vakuum über Schwefelsäure, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Hierbei verlor die lufttrockne Substanz 10,05 % Wasser, entsprechend 2 Molekülen.

0,3738 g Substanz verloren 0,0376 g H_2O.

Die Kohlenwasserstoffbestimmung führte ich in der üblichen Weise aus; die Stickstoffbestimmung dagegen nach der Krüger'schen Modifikation der Kjeldahl-Methode,[1] die auch bei Chinolinderivaten völlige Gewähr bietet für die Überführung des Stickstoffs in Ammoniak, während bekanntlich die Kjeldahl-Methode in ihrer gewöhnlichen Ausführung bei diesen Körpern im Stiche lässt. Dieselbe besteht in der Verwendung eines Oxydationsmittels, des Kaliumdichromats, welches in fein gepulvertem Zustande zu der, in einem Kjeldahlkolben in Schwefelsäure gelösten Substanz in etwas grösserer Menge, als zur Oxydation nötig ist, portionsweise unter Umschütteln zugesetzt wird. Die Erwärmung geschieht auf dem Wasserbade zunächst, dann, wenn die Kohlensäureentwicklung nachgelassen und alles Dichromat gelöst ist, noch circa 10 Minuten über kleiner freier Flamme statt. Nach Vollendung der Oxydation wird die Lösung in bekannter Weise weiter verarbeitet. Zur Titration benutzte $^1/_{10}$ Normalnatronlauge und $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure, als Indikator Rosolsäure in 1 % alkoholischer Lösung.

---

[1]) Ber. d. D. chem. Ges. XIV. 609.

Die Stickstoffbestimmung ergab folgende Werte:

I. 0,12525 g Substanz verbrauchten 3,8 ccm $^1/_{10}$ N.Säure.

II. 0,21435 g Substanz verbrauchten 6,6 ccm $^1/_{10}$ N.Säure.

Berechnet	Gefunden:	
für $C_{15}H_{15}NO_7$:	I.	II.
N = 4,36 %	4,24 %	4,31 %

Mittel: 4,275 % N.

Obgleich auf die Bestimmungen des Kohlen- und Wasserstoffs grosse Sorgfalt verwandt und mit der Methode häufig gewechselt wurde — ich benutzte sowohl offene als auch geschlossene Röhren, als Füllung Kupferoxyd, Bleichromát und ein Gemenge beider, arbeitete stets im Sauerstoffstrom —, gelang es mir nicht, untereinander stimmende Resultate zu bekommen. Der Grund lag offenbar darin, dass das schon bei geringer Hitze an der Rohrwand sich niederschlagende Sublimat ausserordentlich schwer verbrennlich war. In der Hoffnung, durch die Analyse der Salze besseren Aufschluss über die Zusammensetzung der Säure zu gewinnen, stellte ich zunächst das Kalisalz dar.

Kalisalz.

Zur Darstellung dieser Verbindung geht man am besten von Baryumsalz aus. Dieses erhielt ich durch Kochen der wässrigen Lösung der freien Säure mit Baryumcarbonat. Den überschüssigen Baryt

filtrierte ich ab und dampfte auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Den Rückstand nahm ich in Wasser wieder auf, filtrierte und führte das gelöste Barytsalz durch vorsichtigen Zusatz von Kaliumsulfat in das Kalisalz über. Aus der vom ausgeschiedenen Baryumsulfat abfiltrierten Lösung schied sich, nach entsprechender Konzentration auf dem Wasserbade, die Kaliumverbindung in schönen, wasserhellen Pyramiden aus. Durch Alkoholzusatz konnte ich aus der Mutterlauge noch weitere Mengen der Verbindung gewinnen. Die Krystalle sind sehr leicht löslich in kaltem Wasser, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol. Zur Analyse benutzte ich wieder das im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknete Salz. Die Verbrennungen führte ich mit Bleichromat im geschlossenen Rohre im Sauerstoffstrome aus. Die Stickstoffbestimmung führte ich nach der oben beschriebenen Krüger'schen Methode aus, die Bestimmung des Kaliums durch Abrauchen mit concentrierter Schwefelsäure in einer Platinschale.

Analysen:

I. 0,2012 g Substanz lieferten 0,3543 g CO_2 und 0,0896 g H_2O.

II. 0,2079 g Substanz lieferten 0,3656 g CO_2 und 0,0964 g H_2O.

III. 0,2874 g Substanz verbrauchten 7,15 ccm $^1/_{10}$ N. Säure.

IV. 0,28935 g Substanz verbrauchten 7,35 ccm $^1/_{10}$ N. Säure.

V. 0,2086 g Substanz verbrauchten 5,4 ccm $^1/_{10}$ N. Säure.

VI. 0,3726 g Substanz lieferten 0,08165 g K_2SO_4.

VII. 0,3334 g Substanz lieferten 0,0736 g K_2SO_4.

Berechnet für				Gefunden:			
$C_{15}H_{14}NO_7K$:	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.
C = 47,74%	48,03%	47,97%					
H = 4,45%	4,95%	5,15%					
N = 3,71%			3,48%	3,55%	3,62		
K = 10,03%						9,82%	9,89%

Mittel:

C = 48,00 %
H = 5,05 %
N = 3,55 %
K = 9,85 %.

Baryumsalz.

Zur Darstellung dieser Verbindung kochte ich, wie schon oben erwähnt, die wässrige Lösung der freien Säure mit Baryumcarbonat aus, entfernte durch Filtration den überschüssigen Baryt und dampfte zur Trockne ein. Den Rückstand nahm ich in Wasser auf, kochte mit Tierkohle aus und stellte das Filtrat nach genügender Concentration auf dem Wasserbade zur Krystallisation über Schwefelsäure hin. Nach einiger Zeit schied sich das Salz in schneeweissen, verfilzten Nadeln aus. Dieselben sind leicht

löslich in Wasser, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol, welche Eigenschaft es mir ermöglichte, aus der Mutterlauge neue Mengen Substanz zu gewinnen. Zur Analyse benutzte ich das bis zum konstanten Gewicht im Vakuum über Schwefelsäure getrocknete Salz. Hierbei erhielt ich die nachstehenden Werte.

Analysen:

I. 0,1526 g Substanz lieferten 0,0442 g $BaSO_4$;
II. 0,2327 g Substanz lieferten 0,0676 g $BaSO_4$.

Berechnet für:	Gefunden:	
$(C_{15}H_{14}NO_7)_2Ba + 2H_2O$.	I.	II.
Ba = 16,85 %	17,03 %	17,06 %.

Strontiumsalz.

Genau wie das Baryumsalz stellte ich das Strontiumsalz durch Kochen der freien Säure mit kohlensaurem Strontium dar. Dasselbe bildet ebenfalls weisse verfilzte Krystallnadeln, die ausserordentlich leicht in Wasser löslich sind, unlöslich dagegen in Alkohol. Die über Schwefelsäure im Vakuum bis zum konstanten Gewicht getrocknete Verbindung ergab folgende Zahlen bei der Analyse:

I. 0,2108 g Substanz lieferten 0,0518 g $SrSO_4$;
II. 0,09105 g Substanz lieferten 0,02195 g $SrSO_4$.

Berechnet für:	Gefunden:	
$(C_{15}H_{14}NO_7)_2Sr + 2H_2O$.	I.	II.
Sr = 11,78 %	11,71 %	11,49 %.

Die Strontiumbestimmungen führte ich ebenfalls durch Abrauchen der Substanz mit concentrierter Schwefelsäure in einer Platinschale aus.

Cadmiumsalz.

Bei der Herstellung des Cadmiumsalzes fällte ich die nach der oben erwähnten Methode erhaltene Baryumsalzlösung mit Cadmiumsulfat, entfernte das ausgefallene Baryumsulfat durch Filtration und engte die so erhaltene Cadmiumsalzlösung auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen ein. Bei längerem Stehen über Schwefelsäure erhielt ich die Verbindung in feinen, weissen Krystallnadeln. Dieselben sind sehr leicht löslich in Wasser. Bei Zerreibung des trocknen Salzes wird dasselbe stark elektrisch, eine Eigenschaft, die es mit dem Baryum- und dem Strontiumsalze teilt. Den Cadmiumgehalt ermittelte ich durch Fällen einer schwach angesäuerten, wässrigen Lösung des Salzes mit Schwefelwasserstoff und Wägen als Cadmiumsulfid. Die Analyse des über Schwefelsäure im Vakuum getrockneten Salzes stimmte zu der Formel $(C_{15}H_{14}NO_7)_2Cd$.

Analysen:

I. 0,2013 g Substanz lieferten 0,0392 g CdS.
II. 0,1906 g Substanz lieferten 0,0355 g CdS.

Berechnet:	Gefunden:	
	I.	II.
Cd = 14,89 %	15,14 %	14,49 %

Mittel: 14,81 % Cd.

Von Salzen habe ich noch hergestellt das **Nickelsalz**, welches kleine wasserhelle Blättchen bildet, ferner das **Zinksalz**, das in kleinen Säulchen krystallisiert und das sich in warzenförmigen Krystalldrusen abscheidende **Bleisalz**. Diese Verbindungen habe ich jedoch nicht analysiert. Nach den Analysen obiger Salze und der Stickstoffbestimmung der freien Säure ergiebt sich, dass es sich um eine einbasische Säure von der Formel $C_{15}H_{15}NO_7$ handelt. Dieselbe krystallisiert mit 2 Molekülen Krystallwasser, welche im Vakuum abgegeben werden, denn die lufttrocknen Krystalle verloren im Vakuum, wie oben angegeben, 10,05 % Wasser (Berechnet 10,08%).

Specifische Drehung des Kalisalzes.

Die Bestimmung führte ich mit einem Lippich'schen Halbschattenapparat aus. Das zu den Untersuchungen benutzte Ausgangsmaterial war wieder bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Zur Bestimmung des Nullpunktes und des Drehungswinkels wurden aus einer ganzen Reihe von Einzelablesungen die Mittel genommen. Die Berechnung geschah nach der Formel

$$[\alpha]_D = \frac{100 \cdot a}{l \cdot p \cdot d}$$

worin a der abgelesene Drehungswinkel, l die Länge des Polarisationsrohres in Decimetern, p die Gramme Substanz in 100 g Lösung und d die Dichte der Lösung angiebt.

№	Gehalt an Substanz in 100 ccm Lösung.	Gehalt an Substanz in 100 g Lösung.	Spez. Gewicht der Lösung bei 18° C.	Rohrlänge in dm.	Beobachtete Winkeldrehung bei 18° C.	Spec. Drehung $[\alpha]_D$
1	4,2285	4,1559	1,0175	2	—7,1	83,83
2	3,7276	3,6719	1,01519	2	—6,1	81,82
3	1,8674	1,8530	1,0078	2	—2,81	76,59

Mit abnehmender Concentration fällt die specifische Drehung, wie obige Tabelle zeigt.

Spaltungsprodukte.

Die durch die Analyse der freien Säure und der Salze derselben gefundene Zusammensetzung der Substanz stimmt sehr gut zu der Annahme, dass eine unter Austritt von Wasser zu Stande gekommene Verbindung von o-Oxychinolin mit Glukuronsäure vorliegt. Zur Sicherstellung derselben war die Spaltung und die Isolierung der Spaltungsprodukte notwendig. Zu dem Zwecke kochte ich 5 g der freien Säure mit etwa 100 ccm 5% Schwefelsäure mehrere Stunden am Rückflusskühler. Die anfangs farblose Flüssigkeit färbte sich nach und nach gelb und braun. Beim Neutralisieren trübte sich das Reaktionsgemisch und erstarrte zu einem dünnen Krystallbrei. Diese trübe Flüssigkeit destillierte ich sodann mit einem kräftigen Dampfstrome ab. Hierbei schieden sich im Kühlrohre sowohl als auch in der Vorlage nadelförmige Krystalle ab. Zur Isolierung derselben extrahierte ich den Inhalt der Vorlage mehrfach mit Chloroform, worin sich sämmt-

liche Krystalle auflösten und wodurch die anfangs gelbe wässrige Lösung entfärbt wurde. Beim Verdunsten der Chloroformlösung hinterblieb die Verbindung als grünlich-gelbe Krystallmasse. Dieselbe nahm ich in verdünntem Alkohol auf und erhielt so den Körper in wohlausgebildeten Krystallen. Dieselben bilden lange prismatische, glasglänzende Nadeln, die den Schmelzpunkt 74° C zeigten. Sie rochen schwach safranartig und waren löslich in Alkohol und Chloroform, unlöslich dagegen in Äther und kaltem Wasser. Krystallform, Schmelzpunkt und Löslichkeitsverhältnisse waren diejenigen des 8-Oxychinolins. Auch die Stickstoffbestimmung, nach M. Krüger ausgeführt, stimmte.

0,1141 g Substanz verbrauchten 8,1 ccm N-Säure.

Berechnet	Gefunden:
für C_9H_7NO	
$N = 9{,}65\ \%$	$9{,}93\ \%$.

Desgleichen zeigten die von mir hergestellten Verbindungen mit Pikrinsäure, Platinchlorid und Brom die für die entsprechenden Verbindungen des o-Oxychinolins charakteristischen Eigenschaften und die geforderte Zusammensetzung. Das Pikrat, schöne gelbe Prismen, schmolz genau bei 203° C, das Platindoppelsalz, in kaltem Wasser kaum lösliche, feine hellgelbe Nadeln, enthielt 26,34 % Pt (0,1003 g Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0264 g Pt), statt der berechneten 26,40 % Pt.

Zur Herstellung der charakteristischen Bibromverbindung des o-Oxychinolins versetzte ich eine schwach salzsaure Lösung desselben mit Bromwasser

im Überschuss. Sofort fiel ein weisslich-flockiger Niederschlag aus. Durch Zusatz von schwefliger Säure entfernte ich den Bromüberschuss, wusch die Verbindung gut aus, trocknete dieselbe und krystallisierte aus Benzol um. Hierbei erhielt ich den Körper in feinen weissen, seideglänzenden Nadeln, leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol. Den Schmelzpunkt der Verbindung fand ich bei 193° C.

Bedall und Fischer[1], geben als Schmelzpunkt 193° bis 195° C an. Nach der Carius'schen Methode bestimmte ich den Bromgehalt.

0,2447 g Substanz lieferten 0,3026 g AgBr.

Berechnet	Gefunden:
für $C_9H_5Br_2NO$	
$Br = 52{,}8\ \%$	$52{,}62\ \%$.

Durch obige Untersuchungen glaube ich den Körper genügend als o-Oxychinolin gekennzeichnet zu haben.

Es blieb mir jetzt noch übrig, den zweiten Paarling, die Glukuronsäure nachzuweisen.

Die Isolierung der Glukuronsäure machte grosse Schwierigkeiten, da es von vornherein nicht leicht, ja unmöglich erschien, dieselbe von noch ungespaltener Substanz zu trennen.

Ich prüfte deshalb erst in einer Vorprüfung, wie lange Zeit nötig war, um die Spaltung zu vollenden. Zu dem Zwecke kochte ich 4 g Substanz mit etwa 100 ccm 5 %iger Schwefelsäure 10 Stunden lang am Rückflusskühler. Nach Verlauf dieser Zeit war der

[1]) Ber. d. D. chem. Ges. XIV 1367.

Prozess noch nicht beendet, denn, entfernte ich aus der mit Soda alkalisch gemachten Flüssigkeit das o-Oxychinolin durch Ausschütteln mit Chloroform, stellte durch Zusatz von Schwefelsäure den ursprünglichen Aciditätsgrad wieder her und kochte weiter, so liess sich nach einer weiteren Stunde abermals freigewordenes o-Oxychinolin nachweisen. Erst nach 12 stündigem Kochen war die Spaltung eine vollständige. Nach dem Ergebnis dieses Versuches kochte ich 5 g der ursprünglichen Substanz 12 Stunden lang mit 100 ccm 5 %iger Schwefelsäure am Rückflusskühler. Die anfangs farblose Flüssigkeit färbte sich bräunlich und schied kleine Mengen schwarzer Flocken, sogenannter Huminsubstanz aus. Nach der Filtration machte ich mit Barytwasser ganz schwach alkalisch, schüttelte mit Chloroform aus und fällte vorsichtig mit Schwefelsäure den überschüssigen Baryt aus. Die vom Baryumsulfat getrennte Flüssigkeit, die nichts mehr als Glukuronsäure enthalten konnte, dampfte ich auf dem Wasserbade ein. Hierbei schieden sich aber keine Krystalle von Glukuronsäurelacton aus, auch nicht, nachdem ich den gelbbraunen Syrup in Wasser aufgenommen und zur Überführung der freien Säure in das Lacton[1] längere Zeit gekocht hatte. Ich fügte deshalb zu der wässrigen Lösung verdünnte Kalilauge, bis die Reaktion eben noch sauer war und dampfte auf ein kleines Volumen ein. Aus dieser Lösung schieden sich nach einiger Zeit Drusen von farblosen Krystallnadeln

---

[1]) Z. f. phys. Chem. XI. 392.

aus, welche die Eigenschaften und die Zusammensetzung des glukuronsauren Kalis zeigten. Die wässrige Lösung reducirte Fehling's Lösung und lenkte die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts ab. Das über Schwefelsäure im Vakuum getrocknete Salz ergab nachstehende Werte.

0,1619 g Substanz lieferten 0,1828 g CO_2 und 0,0581 g H_2O.

0,1019 g Substanz lieferten 0,0379 g K_2SO_4.

Berechnet für $C_6H_9O_7K$	Gefunden:
C = 31,03 %	30,96 % C
H = 3,87 „	4,01 „ H
K = 16,81 „	16,66 „ K

Somit ist die nach Eingabe von Chinosol im Harne von Hunden und Kaninchen auftretende Substanz als o-Oxychinolinglukuronsäure charakterisiert. Noch eine andere Veränderung tritt im Harn nach Chinosolzufuhr auf. Diese betrifft die Schwefelsäure deren Menge in erheblichem Maasse vermehrt ist, und zwar gilt das sowohl für die sogenannte freie als auch für die gepaarte Schwefelsäure, wie durch eine Reihe von Versuchen von mir festgestellt wurde.[1] Es kann nicht zweifelhaft sein, dass die Zunahme der letzteren durch die Ausscheidung von Oxychinolinschwefelsäure bedingt ist.

---

[1]) Ausgedehnte Versuchsreihen nach dieser Richtung hin sind inzwischen von E. Rost (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt 15,258) veröffentlicht werden.

Chinosol.

Das Auftreten von Oxychinolinglukuronsäure im Harne zwingt zu der Annahme, dass in dem Organismus von dem Chinosol o-Oxychinolin frei geworden ist. Wie schon oben erwähnt, bezeichnet die Fabrik in ihren Reklameschriften das Chinosol sowohl als oxychinolinsulfosaures, als auch als chinophenylschwefelsaures Kalium. Über das Verhalten aromatischer Sulfosäuren im tierischen Organismus liegen nur sehr wenig Beobachtungen vor. Soweit mir bekannt, sind nur m-phenolsulfosaures Natrium p-phenolsulfosaures Natrium und benzolsulfosaures Natrium in dieser Beziehung geprüft worden und zwar von Salkowski[1] und von Rabuteau[2]. Beide Forscher geben übereinstimmend an, dass diese Salze unverändert im Harne wieder erscheinen. Dasselbe gilt von den ätherschwefelsauren Salzen der aromatischen und auch der Fettreihe. Salkowski[3] fand wenigstens einem Hunde eingegebenes ätherschwefelsaures Natrium quantitativ im Harne wieder. Unter diesen Verhältnissen musste es sehr überraschen, dass das Chinosol nicht ebenfalls den Organismus unverändert durchläuft. Diese auffallende Erscheinung sollte bald seine Erklärung finden. Eine nähere Prüfung des Chinosols ergab nämlich, dass es durchaus keine Ätherschwefelsäure oder Sulfosäure ist, vielmehr ein einfaches Gemenge von o-Oxychinolinsulfat mit

[1]) Pflüger's Arch. IV 91.

[2]) Gazette medical. Jul. 1881, S. 115, referiert in Maly's Jahresb. 1881. 195.

[3]) Pflüger's Arch. IV. 91.

Kaliumsulfat darstellt[1]. Folgende Beobachtungen lassen keinen Zweifel darüber.

1. Während Sulfosäuren oder Ätherschwefelsäuren gegen Alkali sehr widerstandsfähige Verbindungen sind, gelingt es, aus einer wässrigen Chinosollösung schon nach Zusatz von schwachem Alkali (Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat) mittelst Chloroform o-Oxychinolin abzutrennen.

2. Sulfosäuren und Ätherschwefelsäuren werden durch Chlorbaryum nicht gefällt, in einer wässrigen Chinosollösung dagegen entsteht auf Zusatz von Chlorbaryum ein erheblicher Niederschlag von Baryumsulfat, welcher wie ein quantitativer Versuch zeigte, die gesamte in dem Chinosol enthaltene Schwefelmenge enthielt.

0,1392 g Chinosol lieferten 0,1182 g $BaSO_4$, entsprechend 12,4 % S, während die von der Fabrik angegebene Formel 12,2 % S verlangt.

3. Wäscht man Chinosol auf einem Filter mit heissem oder einer grösseren Menge kalten absoluten Alkohol aus, so hinterbleibt ein weisses Krystallmehl, das durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt und als Kaliumsulfat identificirt werden konnte. Aus dem alkoholischen Filtrate schied sich beim Verdunsten o-Oxychinolinsulfat in schönen Nadeln aus.

4. Lässt man eine concentrierte Chinosollösung auf dem Uhrglase verdunsten, so erkennt man unter dem Mikroskop sofort Kaliumsulfatkrystalle. In dem

---

[1]) Zu demselben Resultat ist auch Sonntag gekommen, siehe bei Rost a. a. O. S. 299.

Chinosol ist also o-Oxychinolin als schwefelsaures Salz in den Organismus eingeführt und dieses vereinigt sich nach Analogie anderer Stoffe, von denen ich gleich zu sprechen habe, zum Teil mit Glukuronsäure, zum Teil mit Schwefelsäure und erscheint in Form dieser beiden gepaarten Verbindungen im Harn. Wie nicht anders zu erwarten, gelang es, direkt o-Oxychinolinglukuronsäure aus dem Harn von Hunden und Kaninchen, die das aus dem Chinosol isolierte o-Oxychinolin[1] erhalten hatten, zu gewinnen.[2]

Über die Bildung gepaarter Glukuronsäuren im Körper.

Wir kennen bereits eine ganze Reihe von Substanzen, welche in den Tierkörper eingeführt, im Harne als gepaarte Glukuronsäuren erscheinen. Sie gehören zum grössten Teile der aromatischen Reihe an, wenige nur der Fettreihe. Sie gehen diese Synthesen entweder direkt ein, wie Phenol, Naphtol Euxanthon u. s. w. oder, nachdem sie vorher durch Oxydation hydroxyliert worden waren, wie das Benzol, der Kampher und andere, oder nachdem sie eine Reduktion erfahren haben, wie das Chloral, das zu Trichloräthylalkohol reduziert wird. Die Glukuronsäure ist ein Oxydationsprodukt des Trauben-

[1]) Über das Verhalten der isomeren Oxychinoline im Organismus sind Untersuchungen im hiesigen Laboratorium im Gange.

[2]) Die Organe der täglich mit 2 g o-Oxychinolin gefütterten Kaninchen zeigten nach Untersuchungen von Herrn Dr. Hildebrand ganz dieselben pathologischen Veränderungen im Magen, Darm und Nieren, wie sie nach Chinosoleingabe beobachtet wurden.

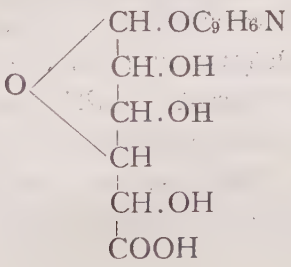
zuckers, wie durch ihre Verwandlung in Zuckersäure[1] und besonders durch die Arbeiten von E. Fischer und Piloty,[2] welche den Körper aus Zuckersäurelacton durch Reduktion mit Natriumamalgam erhielten, bewiesen ist. Die Glukuronsäure ist eine Oxyaldehydsäure von der Formel:

$C.OH.CH(OH).CH(OH).CH(OH)CH(OH)COOH$,

die eine intermediäre Stellung zwischen der d-Glukonsäure und der d-Zuckersäure einnimmt.

COOH	COOH	CHO	CH_2OH
$[CH(OH)]_4$ →	$[CH(OH)]_4$ →	$[CH(OH)]_4$ →	$[CH(OH)]_4$
CH_2OH	COOH	COOH	COOH
d-Glukonsäure.	d-Zuckersäure.	Glukuronsäure.	d-Gulonsäure

Da die gepaarten Glukuronsäuren im allgemeinen Fehling'sche Lösung nicht reducieren, so muss die Aldehydgruppe der Glukuronsäure festgelegt sein, und es liegt am nächsten, für diese Verbindungen eine den Glukosiden entsprechende Konstitution[3] anzunehmen. Der o-Oxychinolinglukuronsäure würde also folgende Strukturformel zukommen.



[1]) Z. f. physiol. Chem., Thierfelder, XI 401.
[2]) B. d. D. chem. Ges. XXIV 522
[3]) E. Fischer, B. d. D. chem. Ges. XXIV 2403, 2405.

Über den Bildungsmodus der gepaarten Glukuronsäuren ist noch nichts Sicheres bekannt. Schmiedeberg und Meyer[1], welche in der Camphoglukuronsäure die erste Verbindung dieser Art kennen lernten und die Glukuronsäure zum ersten Male darstellten, sprachen die Vermutung aus, dass die Glukuronsäure ein normales Oxydationsprodukt des Traubenzuckers sei, welches für gewöhnlich sofort weiter zerfällt; in dem Falle aber, dass einer der oben genannten Stoffe in den Organismus eingeführt wird, sich mit diesem verbindet und dadurch vor weiterer Verbrennung geschützt wird. Gegen diese Vorstellung wenden sich Fischer und Piloty[2], indem sie darauf hinweisen, wie unwahrscheinlich es sei, dass bei der Oxydation des Traubenzuckers die Aldehydgruppe zunächst unverändert bleibe, während die endständige Alkoholgruppe in die Carboxylgruppe übergehe. Diese beiden Forscher sind der Ansicht, dass beim Durchgang einer der oben erwähnten Substanzen durch den tierischen Organismus zunächst eine Verbindung derselben oder ihrer Umwandlungsprodukte entsteht mit Traubenzucker, in welcher die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt wird und vor weiterem Angriffe geschützt ist, und dass dieses Zwischenprodukt durch weitere Oxydation in die gepaarte Glukuronsäure übergeht. Dieselbe Anschauung über die Entstehung der gepaarten

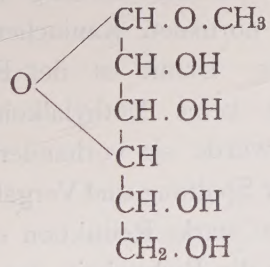
---

[1]) Z. f. physiol. Chem. III, 422.
[2]) B. d. D. chem. Ges. XXIV, 524.

Glukuronsäuren ist schon früher von Sundvik[1] ausgesprochen worden.

Um die Richtigkeit dieser Hypothese zu prüfen, beschloss ich, das Verhalten der Glukoside im Tierkörper zu untersuchen. Erfahren diese eine Oxydation der endständigen Alkoholgruppe zu Carboxyl und werden sie als die ensprechenden Glukuronsäuren ausgeschieden, so spricht das entschieden zu Gunsten der obengenannten Forscher, während ein negatives Resultat allerdings nicht in entgegengesetztem Sinne verwandt werden kann.

Die vorliegenden Untersuchungen[2] über das Schicksal natürlicher Glukoside im tierischen Organismus geben auf unsere Frage keine bestimmte Antwort. Ich benutzte für meine Versuche das von E. Fischer[3] vor einigen Jahren synthetisch dargestellte α-Methylglukosid, das nachstehende Konstitution zeigt:



[1]) Akademische Abhandlungen Helsingfors 1886, referiert in Maly's Jahresbericht 1886, 76 und in den B. d. D. chem. Ges. XIX Referat bd. 762.

[2]) Vgl. besonders Grisson, Über das Verhalten der Glukoside im Tierkörper. Inaug.-Diss. Rostock 1887.

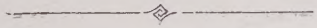
[3]) B. d. D. chem. Ges. XXVI, 2400.

Als Versuchstiere benutzte ich Hunde und Kaninchen. Der, nach Eingabe der Substanz in den Magen, gelassene Harn drehte die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts und reducierte nach dem Kochen mit Säuren Fehlingsche Lösung, ein Beweis, dass eine völlige Zerstörung des Glukosids nicht stattgefunden hatte, dass das Glukosid selbst oder ein ihm nahestehendes Derivat ausgeschieden war. Alle Versuche, eine gepaarte Glukuronsäure (Methylalkoholglukuronsäure) aus dem Harn zu isolieren, schlugen fehl. Um völlige Gewissheit über ihre An- oder Abwesenheit zu erhalten, versetzte ich den Harn (60 ccm) eines Kaninchens, welches 2 g Glukosid bekommen hatte, mit soviel Salzsäure, dass er 5 % davon enthielt, erhitzte im kochenden Wasserbade 3 Stunden, entfernte die Salzsäure, machte mit Essigsäure schwach sauer und fügte Hefe hinzu. Es trat lebhafte Gährung ein, nach deren Aufhören die Flüssigkeit Fehling's Lösung nur noch in der schwachen für normalen Kaninchenharn typischen Weise reducierte. Damit ist der Beweis geliefert, dass der Harn keine Methylalkoholglukuronsäure enthielt, denn, würde sie vorhanden gewesen sein, so hätte nach der Spaltung und Vergährung Fehling'sche Lösung eine starke Reduktion erfahren müssen. Eine Stütze für die Richtigkeit der Hypothese von Fischer und Piloty und Sundvik ergaben diese Versuche nicht, sie lassen sich aber auch keineswegs gegen dieselben verwerten.

Übrigens ist schon vor einiger Zeit eine Thatsache bekannt geworden, welche die Bildung der

gepaarten Glukuronsäuren auch ohne die Annahme einer Glukosidzwischenstufe verständlich erscheinen lässt.

Schmiedeberg[1] stellte fest, dass im Molekül der im Knorpel vorkommenden Chondroïtinschwefelsäure Glukuronsäure enthalten ist. Der Paarling der Schwefelsäure, das Chondroïtin, ist ein stickstoffhaltiger, colloïder Kohlehydratabkömmling, der bei der Spaltung mit Mineralsäuren, neben Essigsäure, ein weniger hoch, als es selbst, zusammengesetztes, stickstoffhaltiges Kohlehydrat liefert, das bereits alkalische Kupferoxydlösung reduciert. Durch Kochen mit Barythydrat zerfällt das sogenannte Chondrosin weiter in Glukuronsäure und Glukosanin. Vielleicht ist es die bei dem Zerfall dieses grossen Moleküls freiwerdende Glukuronsäure, welche die Synthesen eingeht.



[1]) Archiv f. experim. Patholog, XXVIII 355.

Vorliegende Arbeit wurde zum Teil im Physiologischen Institut der Universität Berlin auf Anregung des Herrn Professor Dr. H. Thierfelder, zum Teil im chem. Universitäts-Laboratorium zu Rostock auf Anregung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis angefertigt. Es ist mir eine willkommene Gelegenheit, meinen hochverehrten Lehrern für das bei meiner Arbeit mir bewiesene Wohlwollen und Interesse auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.